

L24 ANSWER 44 OF 72 CAPLUS COPYRIGHT 2008 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1995:346830 CAPLUS <<LOGINID::20080716>>
DOCUMENT NUMBER: 122:105421
ORIGINAL REFERENCE NO.: 122:19831a,19834a
TITLE: Method for producing deuterated aromatic compounds
INVENTOR(S): Kakinami, Takaaki; Eguchi, Hisao
PATENT ASSIGNEE(S): Tosoh Corp, Japan
SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 4 pp.
CODEN: JKXXAF
DOCUMENT TYPE: Patent
LANGUAGE: Japanese
FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
-----	---	-----	-----	-----
JP 06228014	A	19940816	JP 1993-12356	19930128
PRIORITY APPLN. INFO.:			JP 1993-12356	19930128

OTHER SOURCE(S): CASREACT 122:105421

AB A halogenated aromatic compound is treated with a Raney alloy in D₂O in the presence of alkali metal carbonate and/or alkaline earth metal carbonate to give a deuterated aromatic compound, which is useful as a pharmaceutical, an agrochem., a functional material, and a tracer for anal. This deuteration process is economical and of general application. Thus, 30 mL 10% Na₂CO₃-D₂O solution was added to 0.87 g 2-bromophenol (I) followed by adding portion wise 1.0 g Raney Cu-Al alloy over .apprx.30 min at 40° and the resulting mixture was ripened at 60° for 1 h, filtered for removal of insol. materials such as the catalyst, acidified to pH .apprx.1 by adding concentrated HCl, and extracted with CH₂Cl₂ to give, after drying

over

MgSO₄ and evaporation, 0.41 g colorless liquid containing unreacted I 4, 2-deuteriophenol 90, and dideuterated I 6%. Also prepared was 2,4-dideuteriobenzoic acid by reaction of 2-bromo-4-chlorobenzoic acid with D₂O in the presence of Raney Ni and Na₂CO₃.

IT 7440-02-0, Raney nickel, uses

RL: CAT (Catalyst use); USES (Uses)

(preparation of deuterated aromatic compds. by deuteration of halogenated aromatic

compds. in heavy water in presence of Raney nickel or copper)

RN 7440-02-0 CAPLUS

CN Nickel (CA INDEX NAME)

Ni

IT 1079-02-3P, Pentadeuteriobenzoic acid 4165-62-2P,
Pentadeuteriophenol 23951-01-1P, 2-Deuteriophenol
57193-23-4P, Benzoic-2,4-d₂ acid 160825-02-5P,
Phen-2,?-d₂-ol 160825-03-6P, Phen-2,?,?-d₃-ol
160825-04-7P, Benzoic-2,4,?-d₃ acid 160825-05-8P,
Benzoic-2,4,?,?-d₄ acid 160825-06-9P, Phen-2,?,?,?-d₄-ol
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)

(preparation of deuterated aromatic compds. by deuteration of halogenated aromatic

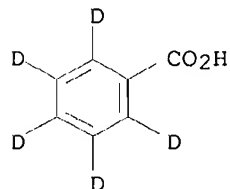
10/521,531

07/16/2008

compds. in heavy water in presence of Raney nickel or copper)

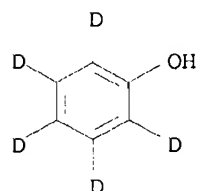
RN 1079-02-3 CAPLUS

CN Benzoic-2,3,4,5,6-d5 acid (CA INDEX NAME)



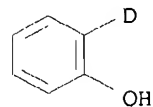
RN 4165-62-2 CAPLUS

CN Phen-2,3,4,5,6-d5-ol (CA INDEX NAME)



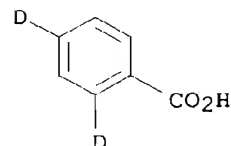
RN 23951-01-1 CAPLUS

CN Phen-2-d-ol (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 57193-23-4 CAPLUS

CN Benzoic-2,4-d2 acid (9CI) (CA INDEX NAME)

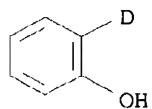


RN 160825-02-5 CAPLUS

10/521,531

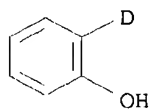
07/16/2008

CN Phen-2,?-d2-ol (9CI) (CA INDEX NAME)



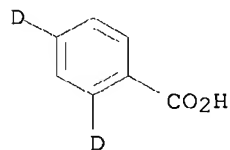
RN 160825-03-6 CAPLUS

CN Phen-2,?,?,?-d3-ol (9CI) (CA INDEX NAME)



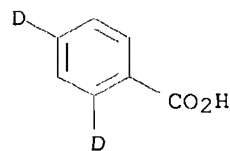
RN 160825-04-7 CAPLUS

CN Benzoic-2,4,?-d3 acid (9CI) (CA INDEX NAME)



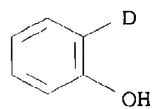
RN 160825-05-8 CAPLUS

CN Benzoic-2,4,?,?,?-d4 acid (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 160825-06-9 CAPLUS

CN Phen-2,?,?,?-d4-ol (9CI) (CA INDEX NAME)



10/521,531

07/16/2008

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-228014

(43)公開日 平成6年(1994)8月16日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 B 59/00		7419-4H		
B 0 1 J 27/232		9342-4G		
C 0 7 C 37/00				
39/04		8930-4H		
51/377				

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 4 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-12356	(71)出願人	000003300 東ソー株式会社 山口県新南陽市開成町4560番地
(22)出願日	平成5年(1993)1月28日	(72)発明者	柿並 孝明 山口県宇部市野中5丁目4番45号
		(72)発明者	江口 久雄 山口県新南陽市大神1丁目26番15-102号

(54)【発明の名称】 重水素化芳香族化合物の製造法

(57)【要約】

【目的】経済性及び汎用性に優れた重水素化芳香族化合物の製造法を提供する。

【構成】ハロゲン化芳香族化合物を重水溶液中で、アルカリ金属炭酸塩及び／又はアルカリ土類金属炭酸塩存在下にラネー合金触媒で処理する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】ハロゲン化芳香族化合物を重水溶液中で、アルカリ金属炭酸塩及び／又はアルカリ土類金属炭酸塩存在下にラネー合金触媒で処理することを特徴とする重水素化芳香族化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬、農薬、機能性材料、分析用トレーサー等の原料として有用な重水素化芳香族化合物の製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】重水素化芳香族化合物の製造法としてこれまでにいくつか報告されている。例えば、英国文献(J. Chem. Soc., 1637, 1936)ではフェノールを重水中で処理すると、2, 4, 6位が重水素化されたフェノールが得られると報告されている。しかしながら、この方法では非常に過激な反応条件が必要であり、更に任意の位置に任意の数の重水素を導入することが困難なため、重水素化芳香族化合物の製造法としては満足すべきものではない。

【0003】また、米国文献(J. Org. Chem., 43, 196, 1978)では、プロモ化フェノール類を重水中で、NaODの存在下にラネー合金触媒で処理するとブロー重水素交換反応が進行し、対応する重水素化フェノール類が得られると報告している。しかしながら、この方法においても

①高価な試薬であるNaODを必要とする。

②安価なクロロ化フェノール類を反応原料に用いることができない。

といった問題点がある。

【0004】上記米国文献の方法において、反応原料にクロロ化フェノール類を用いた場合、クロロ重水素交換反応が進行する条件下では、クロロ原子が結合していない位置での水素-重水素交換反応が併発するため、目的とする重水素化フェノール類を純度良く得ることはできない。従って、該米国文献の方法では、反応原料に安価で汎用的なクロロ化合物を用いることができず、加えて高価なNaOD試薬を必要とすることから、重水素化芳香族化合物の製造法としては経済性及び汎用性に乏しく、満足すべきものではない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、経済性及び汎用性に優れた重水素化芳香族化合物の製造法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の事情に鑑み、経済性及び汎用性に優れた重水素化芳香族化合物の製造法を見出すべく鋭意検討した結果、ハロゲン化芳香族化合物を重水溶液中で、アルカリ金属炭酸塩及び／又はアルカリ土類金属炭酸塩存在下にラネー合金触

媒で処理することにより、重水素化芳香族化合物が純度良く得られることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0007】本発明の方法は、プロモ化芳香族化合物以外のハロゲン化芳香族化合物も反応原料とすることができ、加えてNaODのような高価な試薬を必要としないため、経済性及び汎用性に優れた製造法である。

【0008】以下、本発明の詳細について説明する。

【0009】本発明の方法は、ハロゲン化芳香族化合物を重水溶液中で、アルカリ金属炭酸塩及び／又はアルカリ土類金属炭酸塩存在下にラネー合金触媒で処理することにより実施される。

【0010】本発明の方法で言う重水溶液とは、重水単独又は必要に応じてこれに有機溶媒を混合させた溶液を言う。

【0011】本発明の方法において添加されるアルカリ金属炭酸塩及び／又はアルカリ土類金属炭酸塩としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸ストロンチウム、炭酸バリウム等が挙げられるが、経済性を考慮すると炭酸ナトリウム及び炭酸カリウムが選ばれる。

【0012】更に、本発明の方法で使用するラネー合金触媒としては、ニッケル-アルミ合金触媒、銅-アルミ合金触媒、コバルト-アルミ合金触媒等が挙げられる。

【0013】本発明の方法における反応温度は、格別の限定はないが、通常、10～90℃程度の条件下で実施される。また、反応雰囲気については目的生成物の同位体純度低下をまねかぬように、通常、窒素及び／又はアルゴン等の不活性ガス雰囲気下で実施される。

【0014】ハロゲン化芳香族化合物を重水溶液中で、アルカリ金属炭酸塩及び／又はアルカリ土類金属炭酸塩存在下にラネー合金触媒で処理することにより、重水素化芳香族化合物が純度良く得られる。

【0015】本発明の方法において、プロモ化芳香族化合物以外のハロゲン化芳香族化合物を反応原料とした場合も重水素化反応が選択的に進行した理由は必ずしも明確ではないが、アルカリ金属炭酸塩及び／又はアルカリ土類金属炭酸塩を用いることにより、ハロゲン原子が結合していない位置での水素-重水素交換反応が著しく抑制できたためと考える。すなわち、本発明の方法では、NaODを用いる従来法と比較して反応液の塩基性が低下したことより、ラネー合金触媒からのニッケルの溶出速度が抑制され、この結果水素-重水素交換反応が抑制されたと考える。

【0016】有機合成の分野では、ラネー合金触媒は、通常NaOH水溶液で展開させたものを各種還元反応に用いる方法が一般的である。本発明の方法のように、重水溶液中でアルカリ金属炭酸塩及び／又はアルカリ土類

金属炭酸塩存在下にラネー合金触媒を直接添加することにより、ハロゲン-重水素交換反応が容易に進行し、更に、この時併発する水素-重水素交換反応が抑制できたことは驚きである。

【0017】

【発明の効果】以上の説明から明らかなように本発明の方法によれば、ハロゲン化芳香族化合物を重水溶液中で、アルカリ金属炭酸塩及び／又はアルカリ土類金属炭酸塩存在下にラネー合金触媒で処理することにより、重水素化芳香族化合物が純度良く得ることができる。

【0018】本発明の方法は、プロモ化芳香族化合物以外のハロゲン化芳香族化合物も反応原料とすることができ、加えてNaODのような高価な試薬を必要としないため、経済性及び汎用性に優れた製造法である。

【0019】

【実施例】以下に本発明の方法を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0020】（実施例1）反応は、ドライボックス中窒素気流下に行った。温度計、攪拌翼及び冷却管を有する容量100mlの四ッ口フラスコに、2-ブロモフェノール0.87g（5mmol）を仕込み、これに10% $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-D}_2\text{O}$ 溶液30mlを加えた。

【0021】続いて、反応温度を40℃に保ちながら、ラネーCu-Al合金1.0gを約30分かけて少量ずつ添加し、更に60℃で1時間熟成を行った。

【0022】反応後、触媒等の不溶物を濾過により取り除いた。次に、濾液に濃塩酸を加えて酸性（pH約1）とした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液をMgSO₄で乾燥し、ジクロロメタンを減圧下に留去すると、0.41gの無色液体が得られた。

【0023】核磁気共鳴スペクトル及び質量スペクトルによる解析の結果、主生成物は2-デューテロフェノールであった。同位体純度等の反応結果を表1にまとめた。

【0024】（実施例2）反応は、ドライボックス中窒素気流下に行った。温度計、攪拌翼及び冷却管を有する容量100mlの四ッ口フラスコに、2-クロロフェノール0.64g（5mmol）を仕込み、これに10% $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-D}_2\text{O}$ 溶液30mlを加えた。

【0025】続いて、反応温度を40℃に保ちながら、

ラネーNi-Al合金1.0gを約30分かけて少量ずつ添加し、更に60℃で1時間熟成を行った。

【0026】反応後、触媒等の不溶物を濾過により取り除いた。次に、濾液に濃塩酸を加えて酸性（pH約1）とした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液をMgSO₄で乾燥し、ジクロロメタンを減圧下に留去すると、0.39gの無色液体が得られた。

【0027】核磁気共鳴スペクトル及び質量スペクトルによる解析の結果、主生成物は2-デューテロフェノールであった。同位体純度等の反応結果を表1にまとめた。

【0028】（実施例3）反応は、ドライボックス中窒素気流下に行った。温度計、攪拌翼及び冷却管を有する容量100mlの四ッ口フラスコに、2-ブロモ-4-クロロ安息香酸1.18g（5mmol）を仕込み、これに10% $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-D}_2\text{O}$ 溶液30mlを加えた。

【0029】続いて、反応温度を40℃に保ちながら、ラネーNi-Al合金1.0gを約30分かけて少量ずつ添加し、更に60℃で1時間熟成を行った。

【0030】反応後、触媒等の不溶物を濾過により取り除いた。次に、濾液に濃塩酸を加えて酸性（pH約1）とした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液をMgSO₄で乾燥し、ジクロロメタンを減圧下に留去すると、0.52gの白色固体が得られた。

【0031】核磁気共鳴スペクトル及び質量スペクトルによる解析の結果、主生成物は2,4-ジデューテロ安息香酸であった。同位体純度等の反応結果を表1にまとめた。

【0032】（比較例1）10% $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-D}_2\text{O}$ の代わりに10% NaOD-D₂Oを用いた以外は、実施例1に準じて反応を行った。同位体純度等の反応結果を表1にまとめた。

【0033】（比較例2）10% $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-D}_2\text{O}$ の代わりに10% NaOD-D₂Oを用いた以外は、実施例2に準じて反応を行った。同位体純度等の反応結果を表1にまとめた。（比較例3）10% $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-D}_2\text{O}$ の代わりに10% NaOD-D₂Oを用いた以外は、実施例3に準じて反応を行った。同位体純度等の反応結果を表1にまとめた。

【0034】

【表1】

	反応原料	反応試薬	生成物収量 (g)	生成物同位体純度 (%) ¹⁾					
				D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅
実施例 1	2-プロモフェノール	10%Na ₂ CO ₃ -D ₂ O ラネ-Cu-Al合金	0.41	4	90	6	0	0	0
実施例 2	2-クロロフェノール	10%Na ₂ CO ₃ -D ₂ O ラネ-Ni-Al合金	0.39	10	76	13	1	0	0
実施例 3	2-プロモ-4-クロロ 安息香酸	10%Na ₂ CO ₃ -D ₂ O ラネ-Ni-Al合金	0.52	0	7	82	9	2	0
比較例 1	2-プロモフェノール	10%NaOD-D ₂ O ラネ-Cu-Al合金	0.42	6	88	5	1	0	0
比較例 2	2-クロロフェノール	10%NaOD-D ₂ O ラネ-Ni-Al合金	0.37	17	41	23	10	6	3
比較例 3	2-プロモ-4-クロロ 安息香酸	10%NaOD-D ₂ O ラネ-Ni-Al合金	0.50	4	15	41	27	12	1

1) 同位体純度は質量スペクトルから算出。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁹
C07C 63/06
63/70
// C07B 61/00

識別記号
300

序内整理番号
8930-4H
8930-4H

F I

技術表示箇所